



*revista de  
experiencias  
clínicas y neurociencias*



# Hiperprolactinemia asociada al uso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina. Una revisión narrativa de la literatura

**Mirian Rosón-González**

*Médica Residente, Departamento de Neurología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España  
E-mail: mrososn@fhalcorcon.es*

**Kazuhiro Tajima-Pozo**

*Médico Adjunto, Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España*

**Francisco Montañes-Rada**

*Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España*

---

## **Resumen**

Existe mucha evidencia científica entre el desarrollo de hiperprolactinemia y el uso de psicofármacos, en particular se ha estudiado ampliamente el papel de los antipsicóticos en su aparición, por ser fármacos potencialmente antidopaminérgicos. Sin embargo, es menos conocido el papel de los antidepresivos, y en particular, el de los más utilizados, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La prevalencia de la hiperprolactinemia como efecto secundario farmacológico en los ISRS está todavía subestimada, a pesar de lo extendido de su uso durante la última década. En esta revisión pretendemos profundizar en la relación entre la hiperprolactinemia y los principales antidepresivos utilizados en la actualidad.

**Palabras clave:** Antidepresivos - Hiperprolactinemia - Prolactina - ISRS.

HYPERPROLACTINEMIA AND SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS. A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

## **Abstract**

A large number of scientific papers have reported the relationship between the development of hyperprolactinemia and the use of psychotropic drugs, especially the role of antipsychotics which are antidopaminergic drugs. However, less information is known about the role of antidepressants in the development of hyperprolactinemia, specially the selective reuptake inhibitors (SSRIs). The prevalence of hyperprolactinemia as a pharmacological side effect of SSRIs is still unknown, despite the widespread use over the last decade. The aim of this review is to explore the relationship between hyperprolactinemia and SSRIs.

**Key words:** Antidepressants - Hyperprolactinemia - Prolactine - SSRIs.

## Introducción

Los fármacos, y en especial los psicofármacos, son una causa frecuente de hiperprolactinemia (1). La hiperprolactinemia constituye el síndrome de hipersecreción hormonal hipofisaria más frecuente. Entre sus manifestaciones clínicas destacan la amenorrea, la disminución de la densidad ósea y la galactorrea en las mujeres, y la disminución de la libido y de la producción de espermatozoides en el varón (1, 2).

El uso de psicofármacos, y en particular el de los antidepresivos se ha extendido enormemente durante la última década según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se calcula que en Estados Unidos, alrededor de 16 millones de personas consumen antidepresivos a largo plazo (más de 24 meses) de los cuales el 70% son mujeres, y se estima que una de cada 4 personas en el mundo padecerá algún trastorno mental a lo largo de su vida, según datos de la OMS. Además, se prevé que los trastornos mentales aumentarán considerablemente los próximos años, de ellos la ansiedad y la depresión parece que serán los trastornos psiquiátricos que más crezcan. El 22% de la población padece episodios de ansiedad y depresión en algún momento de su vida, y son éstas las principales causas de incapacidad en todo el mundo y la cuarta parte de las visitas a los centros sanitarios (3, 4, 5).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos que, debido a su tolerabilidad, eficacia y seguridad, constituyen el tratamiento de elección de muchos trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y la depresión. Existe evidencia científica y clínica entre el desarrollo de hiperprolactinemia y el uso de antipsicóticos, al ser fármacos potencialmente antidopaminérgicos (6-9). Sin embargo, es menos conocido el papel de los antidepresivos, y en particular de los más utilizados que son los ISRS (10-19). En esta revisión pretendemos profundizar en la relación entre la hiperprolactinemia y los principales antidepresivos utilizados en la actualidad.

## Fisiología de la hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción más frecuente dentro de los trastornos que cursan con aumento de la producción hormonal hipofisaria.

La prolactina es una hormona que sintetizan las células lactotropas situadas en la hipófisis anterior. La concentración sérica normal en el adulto es de 10 a 25 mcg/L en la mujer, y de 10 a 20 en el varón. La secreción es pulsátil siguiendo un ritmo circadiano, siendo máxima durante el sueño REM. La principal función de la prolactina es inducir y mantener la producción de leche durante la lactancia materna así como inhibir la función reproductora durante este período, mediante la supresión del eje hormonal hipotálamo-hipofisario-gonadal a varios niveles (20). También se ha relacionado con el comportamiento parenteral y con la estimulación de la respuesta inmune (1). En el varón produce una disminución de la testosterona y de la espermatogénesis.

En cuanto a la regulación de la secreción de la prolactina, existe un equilibrio entre los factores estimulantes y

los factores inhibidores para mantener niveles normales en sangre. La prolactina es la única hormona cuya regulación central es predominantemente inhibitoria, a través de la dopamina (20). La dopamina se produce en el hipotálamo (núcleo periventricular y arcuato), se libera de las proyecciones neuronales en la eminencia media y alcanzan la hipófisis anterior a través de los vasos porta, uniéndose a los receptores dopaminérgicos 2 ( $D_2$ ) en la células lactotropas e inhibiendo la secreción de prolactina (1). Otras sustancias que inhiben la liberación de prolactina son los glucocorticoides y la hormona tiroidea. En cuanto a los mecanismos por los que se incrementa la liberación de prolactina, las sustancias principalmente implicadas son la hormona liberadora de tirotropina (TRH), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), los estrógenos, la histamina, los opioides, la oxitocina y la serotonina (1). Las neuronas serotoninérgicas del núcleo central del rafe proyectan al hipotálamo y ejercen su acción liberadora de prolactina a través de los receptores  $5HT_{1A}$  y  $5HT_2$  (20).

Entre los estímulos fisiológicos para la secreción de prolactina, el más importante es el embarazo, alcanzando un pico en el parto, probablemente en relación con el incremento de niveles de estrógenos. En las mujeres lactantes, la succión mamaria incrementa la concentración sérica de prolactina de manera directamente proporcional al grado de hiperplasia lactotropa preexistente (21). Otros estímulos fisiológicos que incrementan los niveles de prolactina son el ejercicio, las comidas, las relaciones sexuales y las situaciones de estrés (1, 2).

La hiperprolactinemia patológica puede estar causada por distintas situaciones clínicas. Los prolactinomas (tumor hipofisario más frecuente) son la causa más habitual de elevación de la prolactina por encima de 100 mcg/L (generalmente macroprolactinomas) (20). Otra causa frecuente de hiperprolactinemia, generalmente de menor grado (entre 30-100 mcg/L), es el descenso de inhibición dopaminérgica de las células lactotropas. Esto puede estar causado por lesiones en la región hipotálamo-hipofisaria (tumores, enfermedades infiltrativas, sección del tallo hipofisario) o por el uso de determinados fármacos que antagonizan el receptor  $D_2$ . Los principales fármacos implicados son los antipsicóticos como risperidona, fenotiazinas, butirofenonas como el haloperidol (2, 6, 9) y amisulprida (aunque en este último, la hiperprolactinemia es menos frecuente, puesto que en dosis bajas es agonista dopaminérgico  $D_2$ , en comparación con la hiperprolactinemia producida por su predecesor, la sulpirida (22)); antidepresivos ISRS, metoclopramida (2, 23) y domperidona (2, 24). Otros fármacos que aumentan los niveles de prolactina por un mecanismo similar son la metildopa, que inhibe la síntesis de dopamina (2, 25) y el verapamilo (2, 26), mediante un mecanismo no bien conocido. El hipotiroidismo primario, la insuficiencia renal crónica y las situaciones de estrés como la cirugía, la anestesia general o el infarto agudo de miocardio, también se asocian a aumento de la prolactina en sangre (2).

Los síntomas de hiperprolactinemia en mujeres premenopáusicas son causados principalmente por el hipogonadismo, incluyendo infertilidad, oligomenorrea o amenorrea, disminución de la densidad mineral ósea y galactorrea (menos frecuente). En las mujeres posmenopáusicas gene-

ralmente la hiperprolactinemia es asintomática, salvo en casos de macroprolactinomas que causen síntomas por compresión de estructuras encefálicas. En los varones los síntomas más frecuentes de inicio son la disminución de la libido, impotencia y oligospermia (por descenso de testosterona, como se menciona arriba).

El diagnóstico de hiperprolactinemia se realiza mediante estudio de las concentraciones séricas de prolactina. Esta determinación debe realizarse en todos los pacientes que presente la clínica típica antes mencionada. Una vez confirmada, primero habría que descartar la toma de medicación causante de hiperprolactinemia y excluir causas de hiperprolactinemia extrahipofisarias. Si ninguno de estos dos elementos se constata, se deberá realizar una resonancia magnética cerebral para descartar lesión del sistema nervioso central (2, 27).

El manejo de la hiperprolactinemia se basa fundamentalmente en el tratamiento etiológico, dirigido siempre a descender hasta niveles normales la prolactina sérica para evitar los efectos supresores de esta sobre la función gonadal, detener la galactorrea y mejorar la densidad mineral ósea (20).

## Antidepresivos

Dentro de las teorías asociadas a la génesis de los trastornos del humor encontramos la teoría de alteraciones en las aminas biogénicas, y alteraciones en factores neuroquímicos como los neurotransmisores de aminoácidos. A nivel endocrinológico se han descrito alteraciones en la regulación de los ejes neuroendocrinos como el suprarrenal y el tiroideo, y obviamente existen teorías del espectro psicodinámico para explicar estos trastornos.

Los antidepresivos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que se caracterizan por incrementar la transmisión de monoaminas (principalmente serotonina, noradrenalina y dopamina) basándose en esta hipótesis de que en la depresión existe una depleción de monoaminas a nivel del sistema nervioso central (28). Estos fármacos se caracterizan por no ser euforizantes (salvo trastorno bipolar) y no producir tolerancia ni dependencia. Aunque los cambios en la neurotransmisión se producen en horas, su efecto antidepresivo tarda semanas en aparecer debido a la necesidad de este tiempo para que se produzcan cambios adaptativos en los receptores cerebrales. Es posible que el tiempo de acción también se vea influenciado por otros factores además de los adaptativos (personalidad, metabolización, situación orgánica...)

Esta latencia influye también en la tolerancia con el tiempo de los efectos adversos que aparecen al inicio de tomar la medicación. Según el mecanismo de acción se pueden clasificar en inhibidores de la recaptación no selectivos (antidepresivos tricíclicos), inhibidores de la recaptación selectivos (ISRS, ISRN y duales), inhibidores de la monoamina oxidasa y antidepresivos atípicos (mirtazapina, trazodona, bupropión) (28). En esta revisión nos centraremos en el mecanismo de acción y los principales efectos de los ISRS.

Los ISRS son fármacos muy utilizados en la actualidad debido a su perfil de seguridad (no son letales en sobredosis), su tolerabilidad y su eficacia. Son el tratamiento de elec-

ción en un gran número de trastornos psiquiátricos como la depresión (más eficaces en la depresión mayor), el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de ansiedad, que incluye profilaxis de trastorno de pánico, fobia social, trastorno por estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada; trastornos somatomorfos; trastorno de control de impulsos; trastorno de la conducta alimentaria y síndrome premenstrual. El mecanismo de acción se basa en el bloqueo a nivel presináptico del transportador de serotonina (SERT). El efecto sobre los receptores  $5HT_{1A}$  se produce como una de las consecuencias del bloqueo del SERT y el aumento de la 5HT en biofase. Los efectos secundarios son menos frecuentes que con otros antidepresivos debido a que no presentan efectos anticolinérgicos, anti-alfa-adrenérgicos ni antihistamínicos (a diferencia de los antidepresivos tricíclicos). La cardiotoxicidad con estos fármacos es más baja, incrementan menos el peso, la incidencia de hipotensión ortostática es baja y no potencian los efectos del alcohol. Los ISRS tienen un perfil de efectos adversos similar (29, 30) aunque cada uno tiene tendencia a causar unos efectos específicos (29, 31). Los más frecuentes son la disfunción sexual y la somnolencia seguido del aumento de peso, el insomnio y la ansiedad, debilidad, cefalea, visión borrosa, náuseas, rash, prurito y temblor (29, 32). Aunque es menos frecuente, los ISRS también pueden causar alteraciones a nivel del sistema endocrino produciendo en ocasiones síndrome de secreción inadecuada de ADH, hiponatremia e hiperprolactinemia (29, 33). Aunque el mecanismo es similar para todos los ISRS, la respuesta individual de efectividad y reacciones adversas de cada paciente puede ser muy diferente. Los antidepresivos que se incluyen en el grupo de los ISRS son los siguientes:

- Fluoxetina: fue el primer ISRS aprobado para el tratamiento de la depresión (29) y es el de vida media más larga. Además de bloquear el receptor  $5HT_{1A}$ , bloquea también el  $5HT_{2C}$  desinhibiendo la liberación de noradrenalina y dopamina. Este efecto es típico de antipsicóticos con propiedades antidepresivas, de ahí que se haya estudiado su combinación con la olanzapina en el tratamiento de la depresión bipolar, la depresión monopolar resistente y la depresión psicótica (28, 33).

- Sertralina: tiene como característica particular la inhibición del transportador de dopamina (DAT) aunque de manera más débil que la inhibición del SERT (28, 33). Esta propiedad probablemente inhibiría la recaptación de dopamina aumentando su concentración, y de esta manera contribuir a sus efectos antidepresivos (33).

- Paroxetina: es el antidepresivo preferido en pacientes con síntomas de ansiedad. Es el que más efecto anticolinérgico tiene y también inhibe el transporte de noradrenalina lo que podría aumentar sus propiedades antidepresivas. También inhibe la óxido nítrico sintetasa, lo que podría contribuir a la disfunción sexual en el varón (28, 33).

- Fluvoxamina: es el ISRS de vida media más corta. Tiene la propiedad de interactuar con el receptor sigma 1 lo que podría contribuir a sus propiedades ansiolíticas. Por este motivo, frecuentemente es el tratamiento de elección en las depresiones ansiógenas y en el trastorno depresivo mayor comórbido con trastornos de ansiedad. Es probable que además goce de propiedades antipsicóticas, aunque este

punto no ha podido demostrarse desde un punto de vista teórico, si existencia evidencia que avala su uso en combinación con antipsicóticos (28, 33, 34, 35).

- Citalopram: es una mezcla racémica de dos enantiómeros, el R-citalopram y el S-citalopram. Es uno de los antidepresivos mejor tolerados por lo constituye el tratamiento de elección en ancianos en muchas ocasiones. Tiene además propiedades antihistamínicas. El inconveniente es que, generalmente necesita incremento de dosis, lo que a su vez contribuye a su efecto adverso más importante, la prolongación del intervalo QT (28, 33).

- Escitalopram: Es el enantiómero S-citalopram y se caracteriza por ser el inhibidor más selectivo de la recaptación de serotonina. Se necesitan dosis menores que de citalopram (disminuye la probabilidad de prolongación del intervalo QT) y además parece que necesitaría algo menos tiempo en comparación con el citalopram para que empiece a ejercer su acción farmacológica aunque no se ha podido demostrar claramente (28, 33, 36).

### ISRS e hiperprolactinemia

La prevalencia de la hiperprolactinemia como efecto secundario farmacológico en los ISRS está todavía subestimado (1). Esto se debe por un lado a la frecuente ausencia de síntomas floridos de la hiperprolactinemia y a que, especialmente los varones en los que el principal síntoma es la disminución de la libido, no consultan en muchas ocasiones por vergüenza.

La explicación por la que los ISRS podrían causar aumento de la prolactina sérica está en su mecanismo de acción. El bloqueo del SERT, conlleva a un incremento de la serotonina en el espacio sináptico. Como ya se explicó anteriormente, la serotonina liberada por las neuronas serotoninérgicas del núcleo central del rafe en el tronco cerebral, inducen la liberación de prolactina a nivel de la hipófisis anterior. Sin embargo, también es conocido que algunos ISRS no son estrictamente inhibidores de la recaptación de serotonina e inducen también la recaptación de otras monoaminas como la dopamina. La sertralina por ejemplo es un inhibidor potente de la recaptación de dopamina, lo que conlleva al incremento de esta sustancia y al consiguiente disminución de prolactina en sangre. Según este mecanismo de acción, el uso de sertralina prevendría la hiperprolactinemia, no obstante este fármaco es el que más frecuentemente se ha asociado con hiperprolactinemia (1, 28).

En cuanto al manejo de la hiperprolactinemia en pacientes tratados con antidepresivos, al igual que en el tratamiento con cualquier otro fármaco que pueda producir hiperprolactinemia, el *screening* analítico no se realiza sistemáticamente sino que se limita a interrogar al paciente a cerca de signos y síntomas que puedan hacer sospechar incremento de prolactina en sangre al inicio del tratamiento y posteriormente cada año (1). Si los síntomas están presentes es necesario determinar la severidad de estos para establecer el tratamiento adecuado. El tratamiento es necesario en caso de presencia de síntomas importantes como amenorrea, disminución de la libido, impotencia u osteoporosis. En el caso del tratamiento con antidepresivos suele ser suficiente la sustitución por otro antidepresivo. Si además

el paciente tiene osteoporosis hay que añadir bifosfonatos (7, 37). Es necesario monitorizar los niveles de prolactina para comprobar que estos descienden tras el cambio de tratamiento. En caso de que los niveles de prolactina sean mayores de 100 mcg/L se debería realizar una resonancia magnética cerebral para excluir la existencia de prolactinoma (7, 8).

### Resultados

En la Tabla 1 se exponen los estudios consultados de la posible relación entre el uso de ISRS y la hiperprolactinemia.

Con la sertralina se han realizado 5 estudios: el primero incluía 13 mujeres sanas y en él no se observaron incrementos significativos en los niveles de prolactina (12). El segundo se realiza en 2002 y se estudia a 15 mujeres con depresión mayor tratadas con una media de dosis de 42.5 mg de sertralina al día, no encontrándose elevaciones significativas de prolactina ni a las 4 ni a las 24 semanas (16). En 2003, un grupo de investigadores analizan los niveles de prolactina de 159 pacientes tratados con distintos fármacos y se encuentra que el 17% de los casos de hiperprolactinemia se asocia con ISRS, la mayoría en los tratados con sertralina (38); de las 11863 personas (71% mujeres y 29% hombres) tratadas con sertralina, no encontró elevación significativa en los niveles de prolactina (19). La más reciente de las investigaciones sobre el tema analiza la posible elevación de prolactina en 55 pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor, y tratados con ISRS (6 de ellos con sertralina) durante una media de 14.75 meses (13). Se concluyó que la prevalencia de hiperprolactinemia en esa muestra era de 10.9%, sin encontrarse diferencias significativas entre hombres y mujeres, ni en la duración del tratamiento, ni en el tipo de antidepresivo ni la dosis utilizada.

En cuanto al citalopram, se han realizado cuatro estudios. El primero se realiza en 1997 e incluyó a 7 personas (4 mujeres y 3 hombres) no encontrándose diferencias significativas en los niveles de prolactina tras el tratamiento (39). El segundo, realizado también en 1997, analiza el posible incremento de prolactina en 12 voluntarios sanos tratados con citalopram y encuentra un 40% de incremento de prolactinemia con respecto a los valores basales (40). El tercer estudio llevado a cabo en 2003 no se observaron incrementos significativos en los niveles de prolactina en los pacientes tratados con citalopram (38). En 2011, Trenque y colaboradores observan una elevación significativa de la prolactina con citalopram, a diferencia de lo que se vio con la sertralina (OR=3.5) (19).

Sólo un estudio de 2013 analizó la posible elevación prolactinemia en pacientes tratados con escitalopram (13). De los 55 pacientes incluidos, 35 fueron tratados con escitalopram obteniendo los resultados antes mencionados (10.9% de hiperprolactinemia sin diferencias entre los distintos ISRS).

En cuanto a las investigaciones llevadas a cabo con fluoxetina, hemos encontrado un total de 6 con humanos y 1 con ratas. En 1991 se incluyen a 7 mujeres tratadas con 60 mg de fluoxetina durante 6 días observando una elevación significativa de la prolactina (16% del basal) en las primeras 24 horas (41). Otro estudio llevado a cabo con

5920 pacientes tratados con fluoxetina, observó que ninguno presentó elevación de la prolactina significativa pero si se apreció aparición de síntomas relacionados con ésta: el 0.07% presentó galactorrea, el 0.08% crecimiento mamario y el 0.25% dolor mamario (42). El tercero de los estudios encontrados incluyó a 11 pacientes, cinco de los cuales recibieron tratamiento con 80 mg de fluoxetina diarios (otros 5 con paroxetina y 1 con placebo), no observándose elevación significativa de prolactina en comparación con los tratados con placebo (17). En 2003, el grupo de Petit encuentra una elevación estadísticamente significativa de la prolactina en sangre en los pacientes tratados con Fluoxetina (OR=49) (38). Papakoostas y colaboradores en 2006 estudian a 80 pacientes, 44 hombres y 36 mujeres encontrando que el 4.5% de los hombres y el 22.2% de las mujeres desarrollaron hiperprolactinemia durante el tratamiento con fluoxetina (43). En el estudio de Trenque de 2011 se concluyó que, de los 187 pacientes que desarrollaron hiperprolactinemia, a la fluoxetina le correspondía una OR=3.5. Por último, en 1995, un estudio realizado con ratas albinas tratadas con fluoxetina durante 98 días observó una elevación significativa de la prolactina con respecto a controles (44).

La paroxetina es el ISRS que más se ha estudiado en este sentido. En el primer estudio llevado a cabo en 1993, se observó que de los 11 pacientes que se incluyeron, 5 se trataron con 50 mg de paroxetina diarios no encontrándose elevación significativa en los niveles de prolactina (17). El segundo incluyó a 11 personas sanas tratadas con 20 mg de paroxetina diarios observándose una elevación de la prolactinemia del 35% sobre el valor basal en la tercera semana (11). En 1999 Amsterdam y colaboradores analizaron lo que

ocurría a 8 mujeres tratadas con paroxetina durante 2 meses encontrando también niveles de prolactina significativamente más altos que los previos al tratamiento (10). Ocho varones sanos tratados con 30 mg al día de paroxetina o placebo no presentaron hiperprolactinemia significativa en los tratados con el ISRS con respecto a los tratados con placebo (45). En 2002, un grupo de investigadores incluyeron a 15 mujeres tratadas con paroxetina, sin encontrar elevación significativa de prolactinemia (14). El estudio de Petit encontró una elevación estadísticamente significativa de la prolactina en sangre en los pacientes tratados con paroxetina (OR=8.10) (38) y en el de Trenque de 2011, la OR correspondiente a la paroxetina fue de 3.1. En un estudio que correlacionaba el uso de ISRS y aparición de hiperprolactinemia, se observó que 24 de los 55 pacientes fueron tratados con paroxetina obteniendo los resultados ya mencionados previamente (13).

Por último, sólo existen 4 estudios con fluvoxamina. El primero de ellos se realiza en 1989 e incluye a 30 pacientes con depresión tratados con fluvoxamina encontrando una elevación de la prolactina sérica media en todos ellos a las 4 semanas de tratamiento (15). El segundo, realizado en 1997 participaron 8 personas sanas tratadas con 200 mg diarios de fluvoxamina durante 4 semanas, y se vio que 2 de los sujetos desarrollaron hiperprolactinemia (18). El estudio de Petit en 2003 compara los distintos ISRS encontrando una elevación estadísticamente significativa de la prolactina en sangre en los pacientes tratados con fluvoxamina (OR=5.96) (38). Algo similar se observó en las investigaciones de Trenque, estableciendo que la OR que correspondía a al fluvoxamina era de 4.5 (la más alta de los ISRS comparados) (19).

**Tabla 1.** Se expone en la primera columna el antidepresivo, en la segunda el autor y la fecha del estudio, en la tercera el número de participantes en el estudio y en la última las conclusiones obtenidas.

Antidepresivo	Autor	Muestra	Resultado
SERTRALINA	1. Gordon et al (1998)	13 mujeres sanas	No incrementos de prolactina
	2. Sagud et al (2002)	15 mujeres con depresión mayor	Se evalúa los niveles de prolactina a las 4 y a las 24 semanas del tratamiento no encontrando diferencias significativas con respecto a niveles basales
	3. Petit et all (2003)	159 pacientes	17% de casos asociados a ISRS (mayoría con sertralina, OR 15,74)
	4. Trenque T et all (2011)	11863 pacientes (71% mujeres, 29% hombres)	No asociación significativa con hiperprolactinemia
	5. Sollip and Young-Min (2013)	55 pacientes con Trastorno Depresivo Mayor	10,9% de hiperprolactinemia sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, ni en el tiempo de tratamiento ni en el tipo ni la dosis de ISRS

Antidepresivo	Autor	Muestra	Resultado
CITALOPRAM	1. Shlik J, Aluoja A, Vasar V, et al (1997)	7 personas: cuatro mujeres y tres hombres	Sin efecto en los niveles de prolactina
	2. Laine et al (1997)	12 voluntarios sanos	40% incremento prolactina
	3. Petit et al (2003)	159 pacientes	No incremento significativo de prolactina
	4. Trenque T et al (2011)	11863 pacientes (71% mujeres, 29% hombres)	187 con hiperprolactinemia (ROR para citalopram 3,5)
ESCITALOPRAM	1. Sollip and Young-Min (2013)	55 pacientes con Trastorno Depresivo Mayor	10,9% de hiperprolactinemia
FLUOXETINA	1. Urban and Veldhuis (1991)	7 mujeres	Elevación significativa de prolactinemia (16% de la basal) en primeras 24 horas
	2. Marken et al (1992)	5920 pacientes	0,07% presentaron galactorrea, 0,08% crecimiento mamario y 0,25% dolor mamario
	3. Salzman et al (1993)	11 pacientes (5 reciben fluoxetina 80mg, 5 reciben paroxetina 50mg y 1 placebo)	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de prolactina entre pacientes tratados con fluoxetina o placebo
	4. Ficicioglu C et al (1995)	Ratas albinas tratadas con fluoxetina durante 98 días	Elevación significativa de prolactinemia con respecto a controles
	5. Petit et al (2003)	159 pacientes	17% de casos asociados a ISRS (OR fluoxetina: 49)
	6. Papakoastias Gi et al (2006)	80 pacientes (44 hombres y 36 mujeres)	2 hombres (4,5%) y 8 mujeres (22,2%) desarrollaron hiperprolactinemia
	7. Trenque T et al (2011)	11863 pacientes	187 desarrolla hiperprolactinemia (ROR para fluoxetina 3,5)
PAROXETINA	1. Salzman et al (1993)	11 pacientes (5 reciben fluoxetina 80mg, 5 reciben paroxetina 50mg y 1 placebo)	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de prolactina entre pacientes tratados con paroxetina o placebo
	2. Cowen and Sargent (1997)	11 personas sanas tratadas con 20mg de paroxetina diarios	Elevación significativa de la prolactinemia (35% sobre el valor basal) en la tercera semana
	3. Amsterdam et al (1999)	8 mujeres tratadas con paroxetina durante dos meses	Hiperprolactinemia significativa
	4. Schlösser et al (2000)	8 varones sanos tratados con 30mg al día de paroxetina o placebo	No se encontró diferencia significativa en los niveles basales de prolactina
	5. Muck-Seler et al (2002)	15 mujeres tratadas con paroxetina	No se produjo elevación significativa de prolactina sérica
	6. Petit et al (2003)	159 pacientes	17% de casos asociados a ISRS (OR paroxetina: 8,10)
	7. Trenque T et al (2011)	11863 pacientes	187 desarrolla hiperprolactinemia (ROR para paroxetina ROR 3,1)
	8. Sollip and Young-Min (2013)	55 pacientes con Trastorno Depresivo Mayor tratados durante 14,75 meses con ISRS (24 con paroxetina, 35 con escitalopram y 6 con sertralina)	Se encontró una prevalencia de 10,9% de hiperprolactinemia sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, ni en el tiempo de tratamiento ni en el tipo ni la dosis de ISRS

FLUVOXAMINA	1. Price et al. (1989)	30 pacientes con depresión tratados con fluvoxamina	Elevación de prolactina sérica media en todos ellos después de 4 semanas de tratamiento
	2. Spigset and Mjorndal (1997)	8 personas sanas con 200mg diarios de fluvoxamina durante 4 semanas	2 pacientes con desarrollaron hiperprolactinemia
	3. Petit et all (2003)	159 pacientes	17% de casos asociados a ISRS (OR fluvoxamina: 5,96)
	4. Trenque T et all (2011)	11863 pacientes	187 desarrolla hiperprolactinemia (ROR para fluvoxamina 4,5)

## Discusión

La relación entre la hiperprolactinemia y psicofármacos ha sido ampliamente estudiada, en particular en los antipsicóticos, al ser antagonistas dopaminérgicos. Sin embargo menos conocida es la relación entre antidepresivos y en particular los ISRS, a pesar de lo extendido de su uso entre la población general. Además no queda claro si muchos de estos casos de hiperprolactinemia son una causa o una consecuencia de la propia enfermedad mental, o bien de los psicofármacos utilizados.

Aparentemente, la explicación de este efecto adverso entre los ISRS la encontraríamos en su mecanismo de acción, pues la inhibición de los receptores presinápticos serotoninérgicos desencadena un incremento de la producción de serotonina que es un neurotransmisor que aumenta directamente la producción de prolactina. Sin embargo, estos fármacos no son totalmente selectivos inhibiendo la recaptación de serotonina y actúan también sobre la transmisión de otras monoaminas como la dopamina (más evidente en el caso de la sertralina) lo que produce el efecto opuesto, (inhibición dopaminérgica de la producción de prolactina).

Aunque existen estudios centrados en conocer si existe realmente aumento de la prolactina sérica como resultado del consumo de ISRS, los resultados no son demasiado concluyentes. Los 2 antidepresivos más estudiados han sido la fluoxetina y la paroxetina, encontrando más resultados estadísticamente significativos en el caso de la fluoxetina. En el caso del citalopram y la sertralina, los estudios son limitados y los resultados poco consistentes para concluir que existe una relación entre su consumo y la hiperprolactinemia. En cuanto a la fluvoxamina, aunque sólo hemos encontrado 4 estudios en todos ellos se ha visto un incremento significativo de prolactina sérica.

Parece que existen indicios suficientes para pensar que

los ISRS puedan jugar un papel importante en la regulación de la prolactina sérica. Existen además factores que podrían dificultar el diagnóstico de este efecto adverso tales como la alta frecuencia de consumo de estos fármacos por mujeres posmenopáusicas en las que la elevación de la prolactina sérica apenas tiene repercusión clínica o el hecho de que la disminución de la libido, efecto secundario de la hiperprolactinemia sea también un efecto secundario de los antidepresivos ISRS.

Dado que la hiperprolactinemia es un efecto adverso que puede tener consecuencias importantes (disfunción sexual, disminución de la densidad mineral ósea, galactorrea) y que su diagnóstico se establece fácilmente con la detección analítica de la prolactina sérica, sería conveniente investigar su aparición no sólo en los pacientes tratados con antipsicóticos típicos sino también en los tratados con ISRS, descartando siempre la presencia de otras entidades como los prolactinomas.

Por último cabe tener en cuenta que los pacientes con trastornos del estado de ánimo, sufren a menudo alteraciones endocrinológicas, en lo relativo al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, por lo que habría que discernir entre hiperprolactinemias secundarias al propio trastorno afectivo de las secundarias al uso de psicofármacos.

## Agradecimientos

Agradecimiento especial al hospital Fundación de Alcorcón, por permitir el uso de su base de datos para realizar la búsqueda bibliográfica.

## Declaración de conflictos de intereses

No existen conflictos de interés por ninguno de los autores. El artículo al ser una revisión científica no ha recibido ningún tipo de ayuda en forma de beca ■

## Referencias bibliográficas

1. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25 (4): 281-97.
2. Snyder P, Martin Kathryn A. Causes of hyperprolactinemia. *UpToDate* 2014.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; (420): 21-7.
4. Valladares A, Dilla T, Sacristan JA. Depression: a social mortgage. Latest advances in knowledge of the cost of the disease.

- Actas Esp Psiquiatr 2009; 37 (1): 49-53.
5. WHO. Depression [Internet]. 2012 [cited 2012]; Available from: <http://www.who.int/>.
  6. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1085-96.
  7. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64 (20): 2291-314.
  8. Miller KK. Management of hyperprolactinemia in patients receiving antipsychotics. *CNS Spectr* 2004; 9 (8 Suppl 7): 28-32.
  9. Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5 (3): 273-82.
  10. Amsterdam JD, Garcia-España F, Goodman D, Hooper M, Hornig-Rohan M. Breast enlargement during chronic antidepressant therapy. *J Affect Disord* 1997; 46 (2): 151-6.
  11. Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacol* 1997; 11 (4): 345-8.
  12. Gordon C, Whale R, Cowen PJ. Sertraline treatment does not increase plasma prolactin levels in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 137 (2): 201-2.
  13. Kim S, Park YM. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82749.
  14. Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljevi M, Mihaljevi-Peles A. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26 (7-8): 1235-43.
  15. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Anderson GM, Heninger GR. Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan. Serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 (7): 625-31.
  16. Sagud M, Pivac N, Muck-Seler D, Jakovljevi M, Mihaljevi-Peles A, Korsi M. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology* 2002; 45 (3): 139-43.
  17. Salzman C, Jimerson D, Vasile R, Watsky E, Gerber J. Response to SSRI antidepressants correlates with reduction in plasma HVA: pilot study. *Biol Psychiatry* 1993; 34 (8): 569-71.
  18. Spigset O, Mjorndal T. The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentrations: relation to platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptor status. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (4): 292-7.
  19. Trenque T, Herlem E, Auriche P, Dramé M. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2011; 34 (12): 1161-6.
  20. Melled S, Jameson JL. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En: Localzo J, editor. Harrison: medicina interna. 17ª edición. Madrid: Mc Graw Hill; 2008. p. 2204-05.
  21. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113 (1): 14-20.
  22. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006624.
  23. McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RA. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42 (6): 1148-52.
  24. Sowers JR, Sharp B, McCallum RW. Effect of domperidone, an extracerebral inhibitor of dopamine receptors, on thyrotropin, prolactin, renin, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 (4): 869-71.
  25. Steiner J, Cassar J, Mashiter K, Dawes I, Fraser TR, Breckenridge A. Effects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J* 1976; 1 (6019): 1186-8.
  26. Fearrington EL, Rand CH Jr, Rose JD. Hyperprolactinemia-galactorrhea induced by verapamil. *Am J Cardiol* 1983; 51 (8): 1466-7.
  27. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 265-73.
  28. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications paperback. Cambridge: Cambridge university press; 2013.
  29. Hirsch M, Roy-Byrne P, Solomon D. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate* 2014.
  30. Zahajszky J, Rosenbaum JF, Tollefson GD. Fluoxetine, psychiatric publishing textbook of psychopharmacology. 4th edition. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
  31. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Huffman JC, Ametrano RM, Fava M, Perlis RH. A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. *J Occup Environ Med* 2008. 50 (4): 428-36.
  32. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (7): 959-65.
  33. Labbate L, Fava M, Rosenbaum JF, et al. Drugs for the treatment of depression. Handbook of psychiatric drug therapy. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
  34. Kishi T, Hirota T, Iwata N. Add-on fluvoxamine treatment for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263 (8): 633-41.
  35. Wigard ME, van Gool AR, Schulte PF. Addition of fluvoxamine to clozapine: theory and practice. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55 (2): 113-21.
  36. Li H, Li T, Li G, Luo J. Citalopram and escitalopram in the treatment of major depressive disorder: A pooled analysis of 3 clinical trials. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26 (4): 281-7.
  37. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (8): 1050-7.
  38. Petit A, Piednoir D, Germain ML, Trenque T. Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database. *Therapie* 2003; 58 (2): 159-63.
  39. Shlik J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Bradwejn J. Effects of citalopram treatment on behavioural, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22 (5): 332-40.
  40. Laine K, Anttila M, Heinonen E, Helminen A, Huupponen R, Mäki-Ikola O, et al. Lack of adverse interactions between concomitantly administered selegiline and citalopram. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20 (5): 419-33.
  41. Urban RJ, Veldhuis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (1 Pt 1): 147-52.
  42. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992; 11 (10): 851-6.
  43. Papakostas GI, Miller KK, Petersen T, Sklarsky KG, Hilliker SE, Klibanski A, et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (6): 952-7.
  44. Ficioglu C, Tekin HI, Arilo'u PF, Okar I. A murine model of adenomyosis: the effects of hyperprolactinemia induced by fluoxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on adenomyosis induction in Wistar albino rats. *Acta Eur Fertil* 1995; 26 (2): 75-9.
  45. Schlosser R, Wetzel H, Dörr H, Rossbach W, Hiemke C, Benkert O. Effects of subchronic paroxetine administration on night-time endocrinological profiles in healthy male volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (4): 377-88.